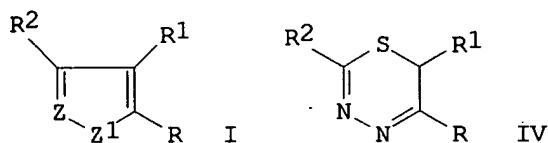


10/925712

L5 ANSWER 46 OF 83 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 AN 1984:34538 CAPLUS
 DN 100:34538
 TI 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl-substituted heterocyclic compounds
 PA Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd., Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 6 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 58148858	A2	19830905	JP 1982-30045	19820226 <--
PRAI	JP 1982-30045		19820226		
GI					



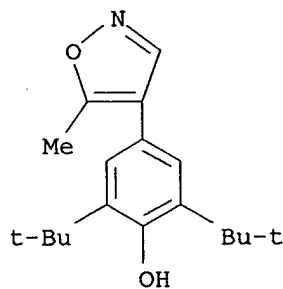
AB Title compds. I [R, R1, R2, Z, Z1 = 3,5,4-(Me3C)2(HO)C6H2 (Q), Me, MeS, N, NH; Q, Et, MeS, N, NH; Q, Me, MeS(O), N, NH; Q, Et, H, N, NH; Me, Q, H, CH, NH; Q, Me, H, N, O; Me, Q, H, N, O; Q, Me, H, N, NMe; H, Me, Q, N, NMe] were prepared by, e.g., reaction of R2C(S)NHNH2 (II) with RCOCHXR1 (III, X = halo) followed by treatment of the resultant IV with acids. I had antiinflammatory, antipyretic, analgesic, antiarthritic, and immunoregulating activities (no data). Thus, 2.52 g II (R2 = MeS) was stirred with 0.46 g Na in EtOH 10-15 min at <10°, 6.82 g III (R = Q, R1 = Me, X = Br) added at <10°, and the whole stirred 2 h at room temperature to give 4 g IV (R = Q, R1 = Me, R2 = MeS), which (3 g) was refluxed in AcOH 30 min to give 1.5 g I (R = Q, R1 = Me, R2 = MeS, Z = N, Z1 = NH).

IT 88408-51-9P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (preparation of)

RN 88408-51-9 CAPLUS

CN Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-(5-methyl-4-isoxazolyl)- (9CI) (CA INDEX NAME)



⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—148858

⑬ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和58年(1983)9月5日

C 07 D 207/333

7242—4C

231/12

7133—4C

231/20

7133—4C

261/08

7306—4C

// A 61 K 31/40

A A H

6408—4C

31/415

A B E

6408—4C

31/42

A A G

6408—4C

A B B

6408—4C

A B G

6408—4C

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑮ 3, 5—ジ—tert—ブチル—4—ヒドロキシ
フェニル置換複素環化合物

⑯ 特 願 昭57—30045

⑰ 出 願 昭57(1982)2月26日

⑱ 発 明 者 磯村八州男

東京都荒川区西尾久4丁目12—
11—919

⑲ 発 明 者 久保一夫

浦和市根岸2丁目21—4

⑳ 発 明 者 阿部哲士

入間市東町7丁目8—9

㉑ 出 願 人 山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目
5番地1

㉒ 代 理 人 佐々木晃一

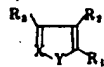

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

3, 5—ジ—tert—ブチル—4—ヒドロキシ
フェニル置換複素環化合物

2. 特 許 請 求 の 範 囲

一般式

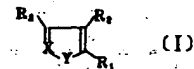

〔式中、R₁、R₂およびR₃のいずれか1つは3, 5—
ジ—tert—ブチル—4—ヒドロキシフェニル基(—)を、残りの2つは同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または式 $-(CH_2)_n-$
低級アルキル(式中、nは0, 1または2を表わす)
で示される基を、Xは窒素原子またはメチン基を、
Yは酸素原子、イミノ基または低級アルキルイミ
ノ基を表わす。〕

で示される3, 5—ジ—tert—ブチル—4—ヒドロ

キシフェニル置換複素環化合物またはその塩。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明は一般式

(式中、R₁、R₂およびR₃のいずれか1つは3, 5—
ジ—tert—ブチル—4—ヒドロキシフェニル基(—)を、残りの2つは同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または式 $-(CH_2)_n-$
低級アルキル(式中、nは0, 1または2を表わす)
で示される基を、Xは窒素原子またはメチン基を、
Yは酸素原子、イミノ基または低級アルキルイミ
ノ基を表わす。〕で示される3, 5—ジ—tert—ブチル—4—ヒドロ
キシフェニル置換複素環化合物またはその塩に関
する。

上記における「低級」なる語は炭素数1～6個

の直鎖状または分枝上の炭素鎖を意味する。従って、低級アルキル基としては、たとえばメチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が、また低級アルキルイミノ基としては、たとえばメチルイミノ基、エチルイミノ基、イソプロピルイミノ基、ブチルイミノ基、ヘキシルイミノ基等が挙げられる。

また本発明化合物〔I〕の塩としては、薬理的に許容される酸付加塩、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との酸付加塩が挙げられる。なお、本発明化合物〔I〕中には、プロトローピーによる異性体が存在するものもある。

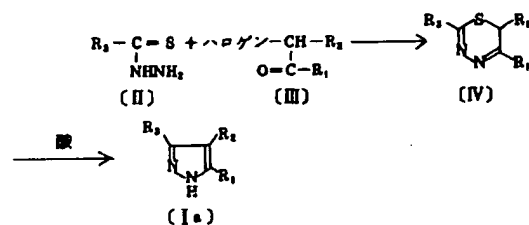
本発明化合物(1)は新規化合物であり、抗炎症作用、解熱鎮痛作用、抗関節炎作用および免疫機能調整作用を有するので、抗炎症剤、解熱剤、鎮痛剤、抗関節炎剤、抗リユーマチ剤および免疫調整剤として有用な化合物である。

本発明化合物〔１〕は通常使用されている製剤

用添加剤を用いて、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、軟膏、坐剤、注射剤等に調製して、経口的または非経口的に投与される。たとえば経口投与の場合の投与量は、通常成人1日当り10～1000mgである。投与は通常2～3回に分けて行われるが、投与量は患者の体重、年齢、症状等により適宜調整される。

次に本発明化合物〔I〕の製造方法を示すが、
本発明化合物〔I〕の製造方法はこれらに限定され
るものではない。

第 1 型法

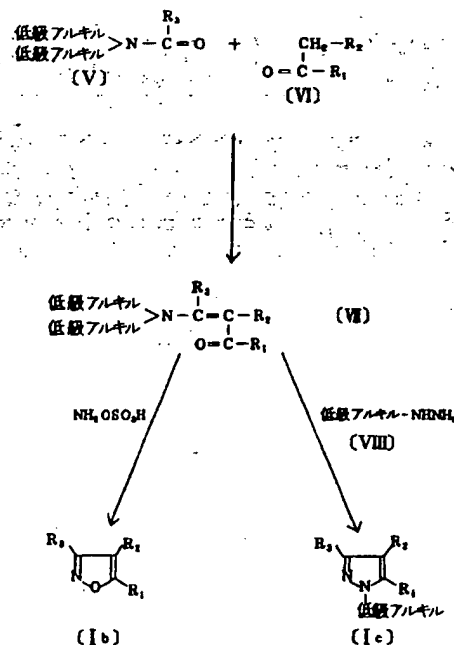


上記図式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前記と同じ意味を要す。

本発明化合物(I)中、式(Ia)で示される化合物は式(II)で示されるチオカルボニルヒドラジン化合物と式(III)で示される α -ハロカルボニル化合物を有機溶媒中で冷却下または室温で反応させて式(IV)で示される1, 3, 4-チアジジン化合物を得、次いで化合物(IV)を酸の存在下に加熱、好ましくは加熱還流することによって製造することができる。

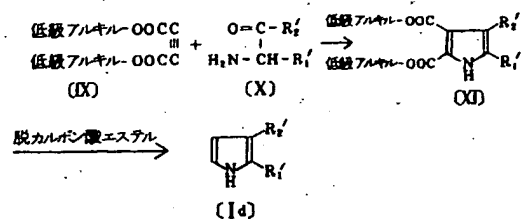
この方法において使用される有機溶媒としては、メタノール、エタノール、トルエン、シメチルホルムアミド等が好適であり、また酸としては、酢酸等が好適である。出発物質である化合物(II)においてR₁が—S—低級アルキルである場合は、化合物(II)をナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩にして使用してもよく、また中間体である化合物(IV)は単離して、あるいは単離しないでそのまま次の反応に供することができる。

第 2 製法



上記図式中、 R_1 、 H_2 および R_3 は前記と同じ意味を表わす。

第3製法



上記図式中、 R_1' および R_2' のいずれか1方は、3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル基を、他方は水素原子または低級アルキル基を表わす。

本発明化合物(I)中、式(Id)で示される化合物は式(X)で示されるアセチレンジカルボン酸エステル化合物と式(X)で示されるα-アミノカルボニル化合物を有機溶媒中で酢酸ナトリウムの存在下に加熱下、好ましくは加熱還流下に反応させて式(XI)で示される化合物を得、次いで化合物(XI)を塩基性有機溶媒中で加熱下、好ましくは加熱還流下にハロゲン化アルカリ金属を作用させることによって製造することができる。

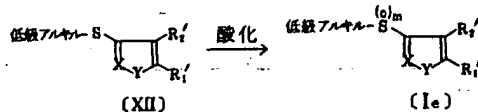
本発明化合物(I)中、式(Ib)で示される化合物は式(V)で示されるアミド化合物またはそのアセタール化合物と式(VI)で示されるカルボニル化合物を加熱下に反応させて式(VII)で示される化合物を得、次いで化合物(VII)とヒドロキシアミン-0-スルホン酸($\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$)を有機溶媒中室温で反応させることによって製造することができる、また式(Ic)で示される化合物は化合物(VII)と式(VIII)で示されるヒドラジン化合物を有機溶媒中、初めは室温で、次いで濃硫酸を滴下した後加熱下、好ましくは加熱還流下に反応させることによって製造することができる。

この方法における有機溶媒としては、第1製法と同一のものを使用することができ、また中間体である化合物(VII)は単離して、あるいは単離しないでそのまま次の反応に供することができる。

る。

この方法における化合物(IX)と化合物(X)の反応に使用される有機溶媒としては、第1製法と同一のものを使用することができ、また塩基性有機溶媒としては、ピリジン、コリジン、ルチジン等が好適である。ハロゲン化アルカリ金属としては、ヨウ化リチウム等が好適である。

第4製法



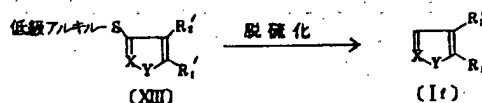
上記図式中、 m は1または2を、 R_1' 、 R_2' 、 X および Y は前記と同じ意味を表わす。

本発明化合物(I)中、式(Ie)で示される化合物は式(XII)で示される化合物を有機溶媒中で酸化剤を作用させることによって製造することができる。この際、反応時間、温度、酸化剤の使用量等を通宜選択することによって、夫々目的とするモノオキシド体($m=1$)またはジオキ

シド体($m=2$)を得ることができる。

この方法で使用される有機溶媒としては、酢酸、トルエン、ベンゼン、ジクロルメタン、クロロホルム等が好適であり、また酸化剤としては、10~40%過酸化水素、過安息香酸、 m -クロル過安息香酸等が好適である。

第5製法



上記図式中、 R_1' 、 R_2' 、 X および Y は前記と同じ意味を表わす。

本発明化合物(I)中、式(If)で示される化合物は式(XIII)で示される化合物を有機溶媒中で加熱下、好ましくは加熱還流下に還元剤を作用させることによって製造することができる。

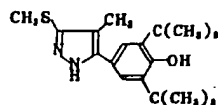
この方法における有機溶媒としては、メタノール、エタノール等が好適であり、また還元剤としては、ラネーニッケル等が好適である。

上記の第1~5製法で得られた目的物は通常

の操作、たとえばろ取、再結晶、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー等によって単離、精製することゝきる。

次に本発明を実施例によってさらに詳細に説明する。

実施例 1



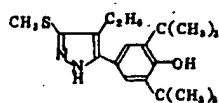
- a) 金属ナトリウム 0.46 g を無水エタノール 40 ml に溶かし、10℃以下に冷却する。この溶液にヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステル 2.52 g を加えた後 10～15 分間攪拌し、4-(2-プロモプロピオニル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 6.82 g を 10℃以下で溶液に加える。室温で 2 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に水 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで

融点 198～199℃

元素分析値 (C₁₉H₂₄N₂O₂S₂として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	68.63	8.49	8.43
実験値	68.80	8.79	8.46

実施例 2



- a) ヒドラジンカルボジチオ酸メチルエステル 2.52 g と 4-(2-プロモプロピオニル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール 7.1 g を実施例 1-a) と同様に処理し、ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-エチル-2-メチルチオ-4H-1,3,4-チアジジン 4 g を得る。

乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残留物を n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-2-メチルチオ-4H-1,3,4-チアジジン 4 g を得る。

融点 151～152℃

元素分析値 (C₁₉H₂₄N₂O₂S₂として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論値	62.60	7.74	7.68	17.59
実験値	62.35	7.86	7.52	17.49

- b) 5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-メチル-2-メチルチオ-4H-1,3,4-チアジジン 3 g を酢酸 30 ml に溶かし、30 分間加熱還流する。冷却後水 100 ml に分散し、生じた沈殿をろ取する。沈殿を n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-メチルチオピラゾール 1.5 g を得る。

融点 154～155℃

元素分析値 (C₂₀H₂₆N₂O₂S₂として)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
理論値	63.45	7.99	7.40	16.94
実験値	63.39	8.03	7.31	16.85

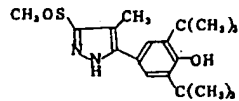
- b) 5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-6-エチル-2-メチルチオ-4H-1,3,4-チアジジン 1 g を実施例 1-b) と同様に処理し、n-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-3-メチルチオピラゾール 0.74 g を得る。

融点 178～180℃

元素分析値 (C₂₀H₂₆N₂O₂S₂として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	69.32	8.73	8.03
実験値	69.73	9.18	7.60

実施例 3



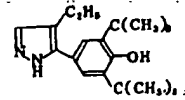
5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-メチルチオビラゾール1gをクロロホルム10mlに溶かし、室温でm-クロロ過安息香酸0.52gを加え、3時間攪拌する。反応液を10%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った後、乾燥、濃縮する。残留物をトルエン-シクロヘキサンのみより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチル-3-メチルスルフィニルビラゾール0.8gを得る。

融点 206~208℃

元素分析値 ($C_{18}H_{22}N_2O_2S$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	65.48	8.10	8.04
実験値	65.45	8.25	7.93

実施例 4



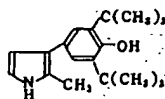
5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチル-3-メチルチオビラゾール1gを無水エタノール30mlに溶かし、ラネ-ニッケル1gを加えて4時間加熱還流する。反応後、反応液を減圧濃縮し、残留物をn-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-エチルビラゾール0.4gを得る。

融点 142~143℃

元素分析値 ($C_{19}H_{24}N_2O$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	75.96	9.39	9.32
実験値	75.54	9.49	8.94

実施例 5



4-(2-アミノプロピオニル)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール塩酸塩9.4g、アセチレンシカルボン酸ジメチルエステル4.2g、酢酸ナトリウム2.46gおよびメタノール75mlの混液を2時間加熱還流する。溶媒を留去した後、水50mlを加え、クロロホルム50mlで2回抽出する。抽出液を乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。得られたシエスラル0.5gとヨウ化リチウム0.78gをコリジン10mlに加えて炭酸ガスの発生が止むまで加熱還流する。反応液を水に分散し、生じた沈殿をろ取する。沈殿をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出する。得られた溶出物をn-ヘキサンより再結晶して、3-(3,5-ジ-tert-

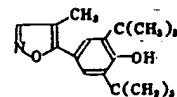
ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルピロール0.1gを得る。

融点 118~120℃

元素分析値 ($C_{18}H_{21}NO$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	79.95	9.53	4.91
実験値	80.09	9.89	4.76

実施例 6



2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロピオニルフェノール2.62gとN,N-ジメチルホルムアミドシエチルアセタール15mlを4時間加熱する。反応液を減圧濃縮し、残留物を20mlの無水メタノールに溶かす。溶液を0℃に冷却し、124gのヒドロキシアミノ-O-スルホン酸を加える。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチル50mlで抽出する。

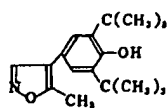
抽出液を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムにて溶出し、得られた溶出物をn-ヘキサンより再結晶して、5-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-4-メチルイソキサゾール0.5gを得る。

融点 104~105℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}NO_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	75.23	8.77	4.87
実験値	75.69	9.13	4.37

実施例 7



2,6-ジ-tert-ブチル-4-(2-オキソプロピル)フェノール 2.62g, N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール 3ml および

130~140℃に3時間保つ。冷却後乾燥メタノール 20mlを加え、氷冷下メチルヒドラジン 0.7gを加える。室温で20分間攪拌した後、濃硫酸 2~3滴を加え、さらに1時間加熱還流する。溶媒を減圧留去した後、残留物に水 5.0mlを加え、ベンゼン 50mlで2回抽出する。抽出液を乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付す。クロロホルムで溶出し、2フラクションを得る。フラクションを濃縮し、残留物をn-ヘキサンより再結晶して、2,4-ジメチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール(化合物A) 0.25g および 1,4-ジメチル-3-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)ピラゾール(化合物B) 0.15gを得る。

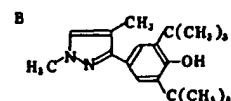
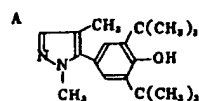
ヒドロキシアミン-O-スルホン酸 1.24gを実例6と同様に処理し、n-ヘキサンより再結晶して、4-(3,5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール 0.4gを得る。

融点 129~130℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}NO_2$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	75.23	8.77	4.87
実験値	75.31	8.89	4.72

実施例 8



2,6-ジ-tert-ブチル-4-プロピオニルフェノール 2.62gとN,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール 3mlを窒素気流中で

化合物 A

融点 135~136℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_2O$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	75.96	9.39	9.32
実験値	76.06	9.57	9.23

化合物 B

融点 142~143℃

元素分析値 ($C_{18}H_{23}N_2O$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)
理論値	75.96	9.39	9.32
実験値	76.00	9.58	9.36